Aus dem Institut für Gewächsforschung, Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Hans Auler)

Ueber melanotische Tumoren und das Problem der Krebsbereitschaft

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Horst Weiger
aus Berlin

Tag der Promotion: 20. 6. 1938

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 127

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Auler
Korreferent: Prof. Dr. Rössle

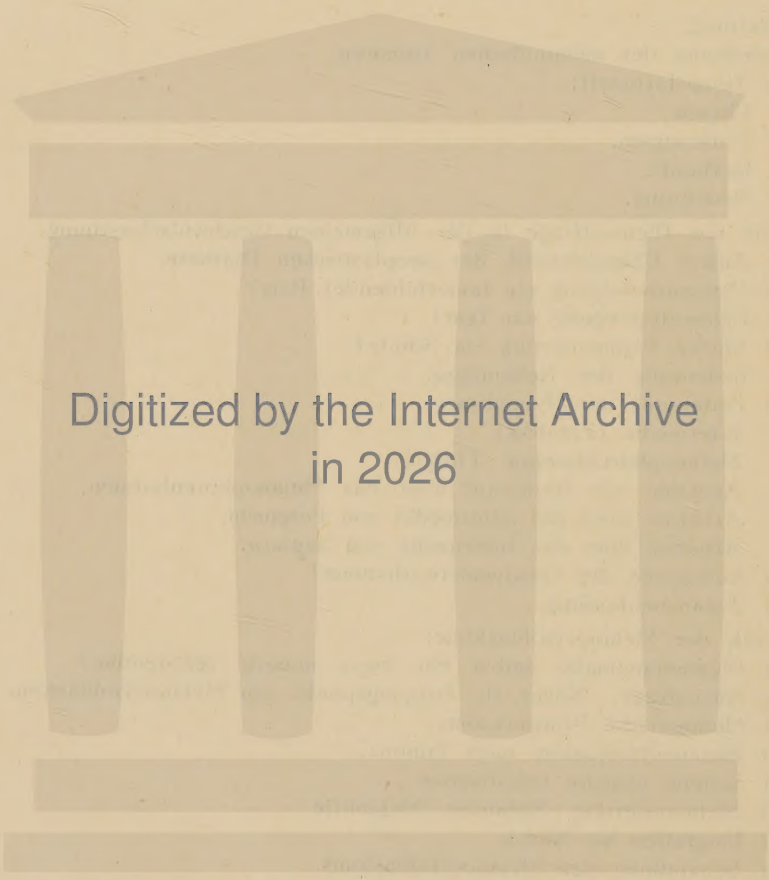
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

gewidmet.

Inhaltsübersicht.

1. Einleitung.
2. Einordnung der melanotischen Tumoren.
3. Der Tumorfarbstoff:
   a) Chemie.
   b) Vorkommen.
   c) Herkunft.
   d) Bedeutung.
4. Rolle der Pigmentfrage in der Allgemeinen Geschwulstforschung:
   a) Aulers Charakteristik der neoplastischen Diathese.
   b) Pigmentbewegung ein tumorbildender Reiz?
   c) Pigmentbewegung ein Test?
   d) Starke Pigmentierung ein Schutz?
   e) Bedeutung der Nebenniere.
   f) Bedeutung der Hypophyse:
      Intermedin (Zondeck)
      Melanophorenhormon (Jores).
      Arbeiten von Rodewald über das Melanophorenhormon.
      Arbeiten über das Intermedin von Ferguson.
      Arbeiten über das Intermedin von Sugiura.
   g) Autonomie des Geschwulstwachstums?
   h) Zusammenfassung.
5. Klinik der Melanocytoblastome:
   a) Pigmentanomalie selbst ein locus minoris resistentiae?
   b) Nävusfrage. Nävus als Ausgangspunkt von Melanocytoblastom.
   c) Melanotische Präcancerose.
   d) Melanocytoblastom nach Trauma.
   e) Seltene primäre Lokalisation.
   f) Metastasierung. Melanose, Melanurie.
   g) Eingreifen bei Nävus.
   h) Behandlung des Melanocytoblastoms.
   i) Ergänzende Bemerkungen.
6. Drei Fälle von primärem Melanocytoblastom des Nagelbetts nach Trauma ohne Vorliegen eines Nävus.
   a) Krankengeschichten. Kurze Analyse.
   b) Literatur. Zitat von vier weiteren Krankengeschichten.
   c) Aufstellung eines Krankheitsbildes.
   d) Therapeutische Erwägungen.
   e) Differentialdiagnose.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0075

Heute gewinnt die Anschauung, daß für die Krebsentstehung neben einem Lokalfaktor ein Allgemeinfaktor von Bedeutung ist, an Feld. Das liegt ganz im Zuge einer Zeit, die in der Ganzheitsbetrachtung, Erforschung von Vererbung, Rasse und Konstitution, in der Klärung der Wirkung von Vitaminen und Hormonen und ihres Zusammenhanges mit dem vegetativen Nervensystem wesentliche Gebiete erschlossen hat.

Bei einer solchen Allgemeinlage ist leicht einzusehen, daß versucht wurde, den Konstitutionstyp ausfindig zu machen, der bevorzugt als Träger von malignen Tumoren auftritt.

Auler hat sich 1924 zum ersten Male, bezugnehmend auf ältere Aeußerungen von Trélat, zur Frage der neoplastischen Diathese geäußert und dann immer wieder im Schrifttum darauf hingewiesen, daß irgendwelche Beziehungen zwischen Pigmentstoffwechsel und neoplastischer Diathese bestehen. Daraufhin mußte es interessieren, an einem Objekt wie den melanotischen Tumoren, in denen allbekanntes malignes Wachstum und Pigmentierung gemeinsam auftreten, Beziehungen zur Frage der neoplastischen Diathese zu suchen.

Um die Einordnung der melanotischen Tumoren in das System der Geschwülste herrscht seit dem letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts lebhafter Streit.

Es handelt sich darum, zu entscheiden, welcher Herkunft die Zellen sind, aus denen sie sich aufbauen. Drei Anschauungen stehen sich gegenüber. Die eine sagt, sie seien Bindegewebszellen. Die andere, besonders von Unna vertreten, erklärt sich für ihre epidermale Abkunft. Die dritte, die Ribbert ausgesprochen hat, sagt, sie seien Zellen eigener Art, Chromatophoren. Demgemäß spricht er auch von Chromatophoromen, während die Anhänger Unnas folgerichtig von Melanocarcinomen, die dritte Gruppe von Melanosarcomen sprechen. Allgemein wird heute festgestellt, wie wechselnd der Zellcharakter ist, daß es sarko-

matöse und carcinomatöse Melanome gibt, und es dürfte zweckmäßig sein, etwas indifferente Ausdrücke zu gebrauchen, wie etwa die von Lubarsch vorgeschlagene Bezeichnung: Melanocytoblastom.

Praktisch von Belang ist der lockere Bau und das damit verbundene infiltrative Wachstum, der Gefäßreichtum und die dadurch erleichterte Metastasierung, die großen Schwankungen des Wachstums mit der Neigung zu plötzlichem Stillstand und explosionsartiger Progredienz.

Was die Natur des Tumorfarbstoffes, des Melanin, anlangt, so brachte Bloch 1921 einen vielbeachteten Fortschritt als er im Dioxyphenylalanin (abgekürzt: Dopa) einen Stoff nachwies, aus dem in einem Oxydations- und Kondensationsprozeß mit Hilfe eines in bestimmten Zellen enthaltenen Ferments melanotischer Farbstoff entsteht.

Die Dopareaktion ist überall dort positiv, wo autochthon Pigment gebildet wird. Das ist in der Haut: Basalzellen der Epidermis und Matrixzellen der Haarbulbi. Cutane Pigmentzellen des Mongolenflecks — Schleimhaut: Pigmentzellen der Mundschleimhaut. — Auge: Pigmentzellen der Retina, Pigmentzellen der Choriodea und Iris (nur in kurzer spät- und postembryonaler Zeit).

Damit wissen wir aber noch nicht, was Melanin ist, denn Dopa weist ja nur das Vorhandensein einer Oxydase nach. Bloch behauptet, daß in der Struktur des Melanin außer CHNO, der von anderen Forschern immer wieder betonte hohe Gehalt an S keine Rolle spiele, sondern auf Verunreinigungen zurückzuführen sei.

Im Gegensatz dazu nimmt Brahn sogar ein Brenzkatechin mit einer Thiolgruppe an.

Nach Mayer entsteht Melanin aus Pigmentvorstufen wie Dopa, Adrenalin, Tyrosin durch Kondensation und Polymerisation, oder auch aus einer Kopplung dieser zu Chinonen oxydierten Propigmente mit Eiweißkörpern.

Nach Adler sind zu unterscheiden: Melanine und Melaninsäuren. Melanine sind indifferente, in den üblichen Lösungsmitteln, einschließlich verdünnte Alkalien, unlösliche Pigmente, die bei längerer Behandlung mit starken Säuren und Alkalien teilweise in Melaninsäuren übergehen.

Zu den Melaninen gehört die Hauptmenge des Pigments der Melanocytoblastome. — Die Melaninsäuren sind, entsprechend ihrer Säurenatur, wesentlich reaktionsfähiger. Zu ihnen gehört auch das Pigment, das aus Melanogenharn durch Oxydation gewonnen wird. Die Melaninsäuren können aus aromatischen Stoffen angefangen beim Benzol durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart eines Eisensalzes gewonnen werden. Melaninsäuren hemmen die Gerinnung.

Nach Thannhausers Forschung ist die Muttersubstanz des Melanin ein Brenzkatechinderivat. Dieses Brenzkatechin entsteht möglicherweise aus Tyrosin. In Pflanzenpreßsäften, im Insektenblut, und im Blut der Cephalopoden hat man eine Tyrosinase nachgewiesen, unter deren Einwirkung Pigment entsteht. Diese Tyrosinase wurde jedoch noch nicht beim Warmblüter gefunden.

Interessant ist hier, daß Raper eine intermediäre Dopabildung bei Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin fand.

Versari wies kürzlich eine Hemmung der Dopaoxydase durch Ascorbinsäure nach. Damit ließen sich die Erfolge im Sinne einer Depigmentierung durch Vitamin-C-Gaben bei der Addisonschen Krankheit erklären.

Brahn und Schmidtmann haben die pharmakologische Wirkung des Melanin untersucht. Sie stellten eine Blutdrucksteigerung wie bei dem offenbar chemisch verwandten Adrenalin fest, fanden aber keine Hyperglykämie und eine nicht völlig klare aber andere Herzwirkung im Sinne einer Hemmung.

Bloch hat vermutet, daß die starke Pigmentierung bei der Addisonschen Krankheit darauf zurückzuführen sei, daß die für Adrenalin und Dopa gemeinsame Muttersubstanz im Uebermaß zur Haut gelange, da sie ja in der zerstörten Nebenniere nicht mehr zu Adrenalin umgewandelt wird.

Das Melanin finden wir normalerweise in den Basalzellen der Epidermis, Matrixzellen der Haarbulbi, in den sogenannten Chromatophoren der Cutis, in der Chorioidea, im Pigmentepithel der Retina, im Z. N. S. (substantia nigra) und in der Pia mater, besonders an der Hirnbasis.

Pathologischerweise sehen wir es (nach Hueck) abgesehen von den Epheliden, dem Xeroderma pigmentosum, den Nävi pigmentosi und den Melanocytoblastomen.

1. bei Störungen der Inneren Sekretion wie Addison, Basedow, Tetanie, Bronzediabetes und in der Gravidität (Chloasma);
2. bei Krankheiten die zu Marasmus und Kachexie führen: Tuberkulose, Malaria, maligne Tumoren;
3. bei Vergiftungen: Arsen;
4. umschrieben in der Nähe oder im Gefolge von Entzündungen (Lues, Ekzem, Ulcus cruris), zuweilen sehen wir dort aber auch das Gegenteil, nämlich völlige Depigmentierung.

Ueber die Herkunft des Melanin bestehen zwei Ansichten. Die eine hält es für hämatogener Herkunft. Sie ist die ältere, besonders von Ehrmann vertreten. Als Virchow nachwies, daß im Melanin kein Fe enthalten ist, wurde sie von der Lehre von der cellulären Herkunft abgelöst. Rössle leitete es von der Nuclearsubstanz ab. Wobei jedoch weder behauptet noch bewiesen wurde, daß diese nicht die Rolle eines passiven Receptors spielt, auf dem sich das kolloidale Melanin niederschlägt. Meyrowsky unterstützte die Lehre Rössles durch seine Versuche mit durch Druck anämisierter pigmentfreier Haut und mit abgelöster Haut, die er Finsenlicht aussetzte, wobei er eine starke Pigmentierung erzielte. Es ist aber einzuwenden, daß es sich möglicherweise um eine einfache Nachdunklung und Vergröberung bereits vorhandener Melaninkörper durch Oxydation und physikalische Vorgänge handelte.

Hueck hat ein paar klärende Worte zu dieser Angelegenheit gesprochen: „Es scheint, daß wir heute zu sehr auf die Anschauung eingestellt sind, daß allein die Zelle alle Pigmentmuttersubstanzen in sich selbst bilde. Das ist nicht zu beweisen.

Daß sie alle Teilprodukte bilden kann, scheint Hueck auch durch die Versuche von Meyrowsky nicht bewiesen, da man hier mit aufgespeicherten Reservestoffen rechnen könnte. Der Morphologe registriert nur die Tatsache, daß in dieser oder jener Zelle das Pigment erscheint. Man sagt,

es entsteht hier gewiß. Aber wieviel fertige Teilstücke, die bei diesem Vorgang nötig sind, die Zelle von außen bekommt, sehen wir nicht".

Bloch faßt zusammen: „Es spricht sehr viel für die Pigmentproduktion sensu strictorii in der pigmentbildenden Zelle. Das Protoplasma dieser Zellen besitzt die spezifische Fähigkeit, aus indifferenten Substanzen, die wahrscheinlich aus dem Kreislauf stammen, vielleicht durch eine Tyrosinase, das eigentliche Melanogen und aus diesem vermittels der Dopaoxydase Pigment zu bilden". Wenn er fortfährt, „an diesem Prozeß beteiligt sich der Kernapparat nicht," so ist das doch wohl etwas zu weitgehend.

Die Bedeutung der melanotischen Pigments im optischen Apparat des Auges und als Schutz der Haut gegen zu intensive Lichtstrahlen ist klar. Im Tierreich spielt es außerdem eine Rolle als Schutzfarbe. Weiterhin finden wir das Pigment an Stellen, die durch ein schnelles Verdunsten von Flüssigkeit ausgezeichnet sind, so an den Schnauzen der Raubtiere. Schließlich finden wir es an Stellen, die starker Schweißwirkung und Reibung ausgesetzt sind: Anus, Scrotum und Vulva.

Die Pigmentfrage spielt auch eine Rolle in der allgemeinen Geschwulstforschung, beim Bereitschaftsproblem. Auler hat darauf hingewiesen, daß unter denjenigen Konstitutionstypen, die am häufigsten unter den krebskranken Menschen angetroffen werden, neben gewissen harmlosen Wachstumsanomalien der Haut (Warzen, Fibrome, Hämangiome, atypische Behaarung usw.) Störungen des Pigmentstoffwechsels gefunden werden. Dieser Typ ist im allgemeinen gegen Sonnenlicht empfindlich und reagiert bei längerer Einwirkung nicht mit Bräunung, sondern mit Hautrötung. Außerdem finden sich Vitiligo, Epheliden, Nävi, rotblondes und rotes Haar, dunkles bis schwarzes Haar bei den latenten Typen.

Hier sind die alten Beobachtungen interessant, die Jäger 1909 zur allgemeinen Beachtung brachte, indem er sie mit einer nicht minder interessanten Hypothese verknüpfte. Er berichtet von dem auffälligen Zusammenhang von Depigmentierung und Melanosarkomentstehung bei Schimmeln mit veränderlichem Schimmelhaar. Diese Tiere

werden dunkelhaarig geboren, und erst im Laufe des Lebens weiß. Im Alter von etwa 15 Jahren tritt mit großer Regelmäßigkeit an vom Licht abgekehrten und durch Schweiß und Reibung beanspruchten Stellen (Unterfläche der Schweifrübe, Anus, Vulva, Präputium, Scrotum, Regio perinei, an der Mamma), aber auch an der äußeren Abrundungsfläche der Lippen und im Gehörgang Melanosarkom auf. Jäger nimmt nun an, das abfließende Pigment werde zuerst von den Schweißdrüsen gesammelt, von dort gehe es auf die Bindegewebszellen der Cutis über, diese entarten unter der abnormen Sammelfunktion zu Tumoren.

Zusammengefaßt: Pigmentbewegung ist ein tumorbildender Reiz.

Der Hypothese von Jäger stehen die Beobachtungen Keyes aus dem Jahre 1923 entgegen. Er stellt fest, daß die von Jäger als Beweis angeführte Pigmentierung der Schweißdrüsen ein normales Vorkommnis ist.

Trotzdem bleibt die auffällige Tatsache einer eminenten Rassedisposition! Folger zählte in den Jahren 1896 bis 1911 bei 175745 Pferden 527 Carcinome und Sarkome, davon 226 Melanosarkome = 42,88 %; bei 143309 Hunden 865 Carcinome und Sarkome, davon 3 Melanosarkome = 0,35 %.

Eine gewisse Erklärung geben da die Beobachtungen von Strong und Little, die im erbbiologischen Versuch einen Zusammenhang zwischen Gewächsmanifestation und den Faktoren, die den Pigmentstoffwechsel bestimmen, feststellten.

Es ist aber auch denkbar, daß die Pigmentbewegung nur ein Test ist, ein harmloser, aber augenfälliger Parallelvorgang zur jeweiligen Tendenz des Zellstoffwechsels, und zwar vielleicht in dem Sinne, daß starke Pigmentierung benigne zu beurteilen wäre. Treuherz, Deckner, Borak weisen darauf hin, daß starke Pigmentierung und langsames Wachstum parallel gingen.

Hier liegt die Frage nahe, ob nicht starke normale Pigmentierung, wie sie bei Farbigen zu finden ist, einen gewissen Schutz darstellt. Leider steht uns zur Entscheidung dieser Frage kein recht zuverlässiges Material zur Verfügung.

Miescher gibt an, daß bei 8000 Spitalpatienten in Konstantinopel unter 515 Carcinomen und Sarkomen nur 3 Melanome gezählt wurden.

Im Negerhospital von Atlanta fand Bishop unter 45 406 Patienten die geringe Zahl von 5 Melanomkranken.

Dagegen zählten Sequeia und Vint 1934 in Kenja unter 482 Neoplasmen 52 Melanome.

Bedenkt man die Mängel selbst europäischer Statistiken, die geringe Zahl der auftreibbaren Daten, so müssen wir uns bei dieser Frage vorläufig mit fragmentarischen Feststellungen begnügen und auf eine Entscheidung verzichten.

Nebenbei kann bemerkt werden, daß Tuczek, allerdings an dem dürftigen Material von 4 Fällen, bei der Obduktion von Negern keine besondere Größe der Nebenniere und auch keine Beziehung zur Hautfarbe fand.

Damit sind wir schon bei der auf Grund der Beobachtungen bei der Addisonschen Krankheit naheliegenden Frage, ob keine Beziehung zwischen Nebenniere und Hautpigment besteht.

Thannhauser, der wichtige Beobachtungen über das Melanogen machte, sagt zusammengefaßt: In der pigmentbildenden Zelle besteht ein Ferment das aus Eiweißspaltstücken ein Brenzkatechinderivat bilden kann. Ein gleichgerichtetes Ferment finden wir in der Nebenniere. Das eine Mal entsteht Adrenalin, das andere Mal Melanin. Der Zusammenhang besteht also im Ferment, das Eiweißprodukte, die einen Phenylrest enthalten, in Brenzkatechinderivate umzuwandeln vermag.

Es handelt sich also um einen Parallelvorgang. Die übergeordnete Instanz dürfte die Hypophyse sein, die bekanntlich ein corticotropes und Pigmenthormone neben zahlreichen anderen Hormonen enthält.

B. Zondeck isolierte das Intermedin aus dem Mittellappen der Hypophyse. Dieser Stoff bewirkt bei der Ellritze das Auftreten des Hochzeitskleides, einer charakteristischen Färbung an der Bauchseite. Die geringste Dosis, die eben noch eine Reaktion hervorruft, heißt Phoxinuseinheit (P-E). Beim Menschen beträgt der Gehalt an Intermedin in der Hypophyse 4000—7000 Einheiten. Bei

einem Fall von Perniciosa wurden nur 1400 P-E. festgestellt, bei einem ausgedehnten Lebercarcinom 12000 P-E. Das Hormon wird, abgesehen von der Hypophyse, nur noch in der Wand des 3. Ventrikels gefunden, in allen anderen Organen ist es nicht nachzuweisen. Nach Injektion verschwindet es sehr rasch aus dem Blut.

Als Beispiel dafür, daß eine Beziehung zum Pigmentstoffwechsel auch beim Menschen bestehe, führt Zondeck an, daß es ein hypophysäres Krankheitsbild wie die Biedlsche Krankheit gebe, bei der neben Fettsucht und Genitalhypoplasie eine so schwere Pigmentstörung wie Retinitis pigmentosa besteht. Zweitens weist er darauf hin, daß bei den Pigmentstörungen in der Gravidität Schwangerschaftszellen im Vorderlappen und Prolanausscheidung im Harn zu finden sind. Außerdem teilt er mit, daß nach Angaben von Simons bei manchen Hypophysenstörungen Depigmentierung der Genitoanalregion zu finden ist.

Jores hat ein anderes Testobjekt als die Ellritze, nämlich Froschhaut benutzt. Er kommt zu dem Schluß, es handle sich dabei um den Nachweis eines anderen Pigmenthormons, das er Melanophorenhormon nennt. Es unterscheidet sich dadurch vom Intermedin, daß es durch Kochen mit Alkalien verstärkt wird und in absolutem Alkohol fast unlöslich ist. Dann ist es hauptsächlich im Vorderlappen und auch im Blut und Auge nachgewiesen worden. Im Auge spielt es eine Rolle bei der Bildung des Sehpurpurs. Bei Nachttieren hat man einen hohen Gehalt an Melanophorenhormon gefunden.

Das Melanophorenhormon ist in vieler Hinsicht ein Antagonist des Adrenalin, und es läßt sich denken, daß es bei der Addisonschen Krankheit so das Uebergewicht erlangt, daß es zu der starken Pigmentierung kommt.

Die Untersuchungen über das Melanophorenhormon sind heute keineswegs abgeschlossen. Jores gibt an, daß er heute, im Gegensatz zu früheren Angaben, das Melanophorenhormon nicht für identisch mit dem corticotropen Hormon halte. Während der Gravidität fand er kein Plus an Melanophorenhormon. Als wahrscheinliche Bildungsstätte des Hormons nimmt er die basophilen Zellen des Vorderlappens an.

Jores teilte 1936 einige Versuche mit, die seine Arbeitshypothese, Melanophorenhormon sei das parasympathische Hormon, bestätigen sollen.

Auf Grund seiner letzten Untersuchungen (mitgeteilt Jan. 38), betreffend die Wirkung der Nebennieren auf die Hypophyse, schließt Jores, daß zwischen Nebennieren und Melanophorenhormon ein antagonistisches Verhältnis besteht.

Die Injektion von Adrenalin und Cortidyn im akuten wie im chronischen Versuch ergab bei der Untersuchung der Versuchsratten eine Reduktion der basophilen und Zunahme der eosinophilen Zellen in der Hypophyse. Wobei zu bemerken ist, daß Jores in den eosinophilen Zellen die Produktionsstätten des Wachstums-, thyreotropen und des kontrainsulären Hormons, in den basophilen Zellen diejenigen des gonadotropen, interrenotropen, des Pigment- und des Stoffwechselhormons annimmt.

Auler hat bei einseitiger Nebennierenexstirpation und dieser – Stichelung der anderen Nebenniere bei Tumorratten einen Rückgang der Geschwülste gefunden. Er erklärt das durch Beziehungen der Nebennieren zum Kohlehydratstoffwechsel (die Tumorzellen sind bekanntlich Glykogenfresser), Beziehungen der Nebennieren zur Wachstumsregulation und Einflüsse auf das Gefäßsystem. Er hat einseitige Resektion des Halssympathicus bei Kaninchen vorgenommen und, neben anderen Veränderungen, eine Gefäßerweiterung des gleichseitigen Ohres erzielt. Eine Teerpinselung führte hier, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, nicht zur Krebsbildung. Des weiteren hat er einige Krebskranke mit Stoffen behandelt, die starke Gefäßdilatation hervorrufen, zwei mit Pilokarpin, zwei mit Histamin, wobei jedesmal Rückbildung an den Geschwülsten erreicht wurde. Schließlich hat er die Nebennieren bei Krebskranken bestrahlt, womit gleichfalls Tumorrückgang erzielt wurde. Bei einem der beiden Patienten, die bestrahlt wurden, fand sich eine auffällige Eosinophilie, was zu einem parasympathischen Zustandsbild paßt.

Die Begriffe Sympathicotonie und Parasympathicotonie (Vagotonie) haben hauptsächlich orientierenden Wert.

Hoff betont, daß „kaum ein klinischer Fall aufzufinden ist, bei dem alle auf dem Gebiet des vegetativen Nervensystems zu erhebenden Symptome nur in der einen oder anderen Richtung vorhanden wären".

Die Ansicht von Jores, Melanophorenhormon ist das parasympathische Hormon, ist nur eine Arbeitshypothese. Aber sie würde gut zu den klinischen Beobachtungen von Treuherz, Deckner und Borak passen, daß starke Pigmentierung eines melanotischen Tumors benigne zu beurteilen sei.

Nach Fodor, Erös und Kunos ist nämlich der bösartige Gewächse tragende Organismus, neben anderem, durch einen sympathicotonischen Zustand charakterisiert. Die eben ausführlicher dargestellten Befunde Aulers passen gut dazu.

Da wäre es vorstellbar, daß die starke Pigmentierung im melanotischen Tumor ein sichtbarer Ausdruck des Widerspiels des Melanophorenhormons ist.

Hierzu passen eigentlich auch die Befunde von Rodewald, wenn man Carcinomserum über das Serum von Trägern von Melanocytoblastomen bestehen leider keine Untersuchungen als Beispiel eines Serums nimmt, das in hohem Maße Träger maligner Wirkstoffe ist.

Wilhelmine Rodewald hat 1937 Untersuchungen über die Eigenschaften des das Melanophorenhormon bindenden Stoffes im Carcinomserum veröffentlicht.

Ihre Zusammenfassung lautet:

„1. Carcinomserum (K. S.) kann zugegebenes Hypophysin in seiner Wirkung auf die Melanophoren der Froschhaut zum großen Teil unwirksam machen.

2. Bei diesem Unwirksammachen handelt es sich nicht um einen Einfluß des Serums selbst auf die Melanophoren der Froschhaut oder um eine Adsorption des Hormons an die Eiweißkörper des Serums. Das Melanophorenhormon (M. S.) wird durch K. S. selbst angegriffen.

3. Das M. H. wird durch das K. S. nicht zerstört, sondern nur in eine inaktive Phase überführt, aus der es durch geeignete Mittel zurückgewonnen werden kann.

4. Durch die Joressche Extraktionsmethode kann man die aktive und die inaktive Form des M. H. getrennt aus dem Serum extrahieren.

5. Die Inaktivierung geht langsam vor sich und ist erst nach einer Stunde so deutlich, daß man nach dem Ausmaß der Verdunklungsreaktion bei den injizierten Tieren K. S. und Nicht-K. S. unterscheiden kann.

6. Der Inaktivierungsvorgang ist bei Temperaturen von 0 und 56 Grad Celsius gehemmt.

7. Die inaktivierende Komponente im K. S. wird bei Erhitzen bis 65 Grad Celsius garnicht oder nur wenig angegriffen. Bei Nicht-K. S. kann bei Erhitzen ein inaktivierender Stoff zerstört oder auch plötzlich wirksam gemacht werden.

8. Bei dem inaktivierenden Stoff im K. S. handelt es sich um ein Antihormon, das anscheinend spezifisch gegen das M. H. gerichtet ist.

9. Aus dem K. S. läßt sich kein M. H. gewinnen.

10. Follikelhormon hat M. H. gegenüber eine ähnliche Wirkung wie K. S. Es ist aber nicht mit dem Antihormon identisch".

Ad 1 erhebt sich die Frage, wie sich das Serum von Trägern von Melanocytoblastomen verhält.

Ad 10 ist beachtlich, daß bei einem Zustand, der mit einem langsamen, aber ununterbrochenen Anstieg des Follikulinspiegels verbunden ist, in der Gravidität häufig Hyperpigmentierungen beobachtet werden.

So fand Hoffner das Chloasma uterinum bei 74 % Gravider, davon bei 32 % in starker Ausprägung. Man findet es besonders bei Brünetten.

Des weiteren sind die Brustwarzen hyperpigmentiert.

Im Bereich der Linea alba sehen wir eine Linea fusca, die manchmal sogar eine Linea nigra wird. Nach Hoffner fehlte sie bei 100 Graviden nur in 6 Fällen (4 hellblonden, 1 dunkelblonden, 1 braunhaarigen).

Vulva, Damm, After zeigen in der Gravidität gleichfalls verstärkte Pigmentierung.

Scheuer berichtet von Fällen, wo im Gefolge von Menstruationsstörungen, auch Genitaltumoren, die mit Menstruationsstörungen einhergingen, Chloasma uterinum auftrat.

Aus diesem Sachverhalt ist anzunehmen, daß im Ovar Stoffe gebildet werden, die einen Einfluß auf die Pigmentierung haben.

Die Frage heißt nun: Direkt oder indirekt?

Eine Hilfe bedeutet da die Feststellung, daß in der Gravidität auch andere innersekretorische Drüsen auffällige Veränderungen zeigen.

Die Nebennierenrinde zeigt eine Hyperplasie, sowie außerordentliche Lipoidanreicherung. Fischl wies ein be-

sonderes Abbauvermögen von Serum Gravider mit Chloasma uterinum gegenüber Nebenniere nach.

In der Schilddrüse besteht Follikelhypertrophie, vermehrte Kolloidsekretion.

Im Hypophysenvorderlappen sehen wir eine Vermehrung der Hauptzellen.

Rodewald teilt mit, daß Preloban und Adrenalin keine Hemmung der Melanophorenreaktion hervorrufen.

Da bei den auffälligen, eben dargestellten, mit ovariellen Vorgängen verknüpften Pigmentierungsvorgängen Nebennierenrinde, Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen Veränderungen zeigen, wäre es vielleicht aufschlußreich, auch die Einwirkung von Luteohormon, Cortin, (Ascorbinsäure) und Thyroxin auf die Melanophorenreaktion zu untersuchen.

Nicht nur Jores hat Ergänzer gefunden. Auch mit dem von Zondeck nachgewiesenen Intermedin sind von Ferguson und Sugiura neue Untersuchungen angestellt worden.

1933 fand Ferguson vom Memorial-Hospital in New York im Blut und Tumorgewebe von Patienten, die an melanotischen Geschwülsten litten, Intermedin, 1934 fand er Intermedin auch im Blut und Tumorgewebe von Trägern anderer Tumoren, hauptsächlich solchen, von denen man einen neurogenen Ursprung annimmt, aber auch solchen, bei denen zugleich eine Störung der Hypophysentätigkeit bestand.

1931 fand Smith bei Goldfischen, die einem Trauma unterworfen wurden, eine vorübergehende Eruption von Melanophoren. Diese begann ungefähr am 4. Tag, nach 3 Wochen war sie wieder verschwunden. Warmes Wasser förderte, kaltes hemmte die Eruption. Dunkelheit hatte keinen Einfluß. X-Strahlen bewirkten eine ähnliche Eruption und Depigmentierung.

Ferguson, Smith und Burr machten nun Versuche, den Verlauf und die Intensität der Pigmentruptation mit Injektion von Intermedin zu beeinflussen.

Bei den 26 Fischen wurde keine Beeinflussung gefunden! Sie reagierten in der üblichen Weise auf das Trauma.

Bei 26 hypophysektomierten Goldfischen wurde gleichfalls keine Abweichung gefunden.

Hypophysenhormon hatte also keinen Einfluß auf die Pigmentierung beim traumatizierten Goldfisch.

Im Gegensatz zu vielen anderen Forschern sah Kanematsu Sugiura, gleichfalls vom Memorial-Hospital, keinerlei hemmende oder fördernde Wirkung von Extrakten oder Hormonpräparaten aus Thymus, Keimdrüsen, Schilddrüsen, Nebenschilddrüse, Pankreas, Nebennierenrinde oder -Mark, Placenta auf das Wachstum der verschiedenartigsten Experimentaltumoren. Nur wäßrige Auszüge aus der ganzen Hypophyse oder dem Vorderlappen hatten einen leichten aber deutlichen Einfluß auf das Wachstum des Mäusemelanoms.

Wäßrige Auszüge aus Passeys Mäusemelanom gaben eine positive Ellritzen-Reaktion, während wäßrige Auszüge aus dem Flexner-Jobling Rattenfibroadenom 308 und Rous Hühnersarcom eine negative oder sehr schwache Farbreaktion gaben.

Diese Versuche führten zu der Annahme, daß die auf Melanome stimulierend wirkende Substanz der Hypophyse und die in den Tumoren gefundene Intermedin ähnliche Substanz identisch wären.

Sugiura nahm 20 junge ausgewachsene weiße Mäuse, die ein 7 Tage altes Passey Mäusemelanom trugen, und injizierte ihnen 3mal wöchentlich 78 Tage lang subcutan 0,05, 0,1, 0,2 und 0,3 ccm Intermedin mit 2000 2500 P-E pro ccm. Er fand keine schädigende Allgemeinwirkung, aber eine leicht stimulierende Wirkung auf die Tumoren. Am deutlichsten war dies bei 0,1 ccm pro Tag.

Er wiederholte die Versuche mit 12 Mäusen, denen er jeden 2. Tag über einen Zeitraum von 69 Tagen 0,1 ccm Intermedin injizierte. Das Resultat war dasselbe wie im vorhergehenden Versuch.

Bei den Mäusen traten keine Metastasen auf, aber deutliche Pigmentphagocytose in der Leber, Milz und Achsellymphknoten. Wenig Pigment war zu finden in der Lunge, gar keins in Niere, Herz und Hirn.

Intermedin hat also nach Sugiura eine exquisit wachstumsfördernde Wirkung auf Passeys Mäusemelanom.

Damit sind wir bei einem Zentralproblem des Ge-

schwulstforschung, der Frage nach der Autonomie des Geschwulstwachstums.

Fodor, Druckrey, Engel und andere haben in den letzten Jahren auf Grund von Versuchen, die alle am innersekretorischen System angriffen, festgestellt, daß von einer solchen Autonomie nicht die Rede sein kann.

Fodor, Erös und Kunos fanden eine maximale Wachstumsförderung durch Hypophysenextrakte.

Reiß-Druckrey-Hochwald entfernten die Hypophyse und sahen einen Wachstumsstillstand beim Jensensarcom der Ratte. Zufuhr von Wachstumshormon aus dem Hypophysenvorderlappen führte zu neuerlichem Wachstum. Vorderlappensexualhormon stand im Antagonismus zum Wachstumshormon; seine Wirkung geschah direkt auf den Tumor ohne den Weg über die Keimdrüsen, die entfernt waren. — Ovarialbrunsthormon hemmte ebenfalls das Wachstum.

Engel schließlich fand auch eine fördernde Wirkung des Wachstumshormons, wenn auch nicht in dem Maße wie die anderen. Auch bei seinen Versuchen hatte das gonadotrope Hormon hemmende Wirkung auf das Geschwulstwachstum, besonders wenn es im Verein mit Zirbeldrüsenextrakten gegeben wurde, die beide zusammen viel stärker wirken als jedes für sich allein.

Wir wiederholen: Intermedin fördert das Wachstum von Mäulemelanom, offenbar nicht andere Tumoren.

Sugiura arbeitete mit Hypophysenträgern. Also solchen, die noch im Besitz ihrer innersekretorischen Zentralsteuerung waren, die auch noch Wachstumshormon produzieren konnten. Die Frage liegt nahe, ob das Intermedin nicht indirekt, etwa durch Anreiz zur Bildung von Wachstumshormon, wirkte, oder durch Hemmung der Bildung von gonadotropem Hormon, oder sonst ein Hormon seine Wirkung erlangte. Nach dem dargestellten Sachverhalt können wir etwa so zusammenfassen:

Die Melanocytoblastome stellen einen beachtenswerten Extremfall dar. Er besteht in einer Kopplung von malignem Wachstum und Pigmentbildung. In der Hypophyse, die unter anderem ein Wachstumshormon und Pigmenthormone enthält, könnte die mögliche zentrale Insuffizienz

sitzen, die unter des auslösenden Wirkung eines lokalen Reizes oder bei Vorhandensein eines locus minoris resistentiae zur Geschwulstbildung führt. Ueber die Beziehungen des Wachstumshormons zum Pigmenthormon ist nichts Sicheres bekannt.

Auler betont immer wieder, „daß dem von ihm bei Geschwulstträgern am häufigsten gefundenen Konstitutionstyp, der sich im wesentlichen durch Störungen des Pigmentstoffwechsels auszeichnet, nur insofern vorläufig eine Bedeutung beizumessen ist, als hierdurch der Weg gewiesen ist, durch Stoffwechseluntersuchungen denjenigen Typus, unabhängig von diesen Merkmalen, zu erfassen, der bevorzugt an bösartigen Gewächsen erkrankt".

Unabhängig von diesem Hinweis haben 1933 Fodor, Erös und Kunos versucht, das Milieu des bösartige Gewächse tragenden Organismus zu charakterisieren. Sie zählen auf:

Herabgesetzte Zuckerassimilation, eine Erhöhung der Cholesterinwerte im Blut, eine Alkalose, erhöhten Kaliumgehalt, eine Verminderung des Calciums, Schwefels und Magnesiums, einen sympathicotonischen Zustand. Der Wassergehalt der Zellen ist geändert, ihre Oberflächenspannung gesenkt, die Sauerstoffversorgung gehemmt.

Es wäre vielleicht aufschlußreich, Träger von Melanocytoblastomen auf diese Stigmata zu untersuchen.

Es bleibt noch die Frage zu beantworten, inwiefern die von Auler dargestellte Pigmentanomalie selbst, abgesehen von ihrer biologischen Rolle, einen locus minoris resistentiae in Bezug auf die Bildung melanotischer Tumoren darstellt. Doch um das zu entscheiden, müssen wir uns der Klinik zuwenden.

Zur Orientierung ein paar Zahlen:

Lubarsch zählte am Pathologischen Institut der Universität Berlin in den Jahren 1906 1919 unter 18113 Fällen 2274 Carcinome und Sarcome, davon 20 Melanome gleich 0,89 %, in Posen unter 263 Carcinomen und Sarcomen 5 Melanome gleich 1,9 %.

An klinischen Statistiken stehen uns die von Farrell, Gleave, Cooke, Deckner-Dittrich, Hintze und Miescher-Schürch zur Verfügung. Vergleichen wir sie, so müssen

wir feststellen, daß die Fragestellung wenig einheitlich, zum Teil sogar recht begrenzt ist. Damit ist ihre Auswertbarkeit natürlich sehr beschränkt.

Die Fragen, die wir billigerweise stellen müssen, sind 1. Geschlecht, 2. Alter des Patienten, 3. Lokalisation des Tumors, 4. sein Ausgangspunkt (Nävus?), 5. hereditäre und konstitutionelle Verhältnisse, 6. Lebensdauer des Patienten nach Auftreten des Tumors, 7. Behandlung?

Was das Geschlecht von Trägern von Melanocytoblastomen anlangt, so scheint eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts zu bestehen.

Miescher	zählte unter	41 Fällen	25 Frauen	16 Männer
Hintze	zählte unter	54 Fällen	34 Frauen	20 Männer
Farrell	zählte unter	265 Fällen	140 Frauen	125 Männer

Das Durchschnittsalter betrug bei Mieschers Patienten 57 Jahre, bei denen von Hintze 51, bei denen von Farrell 45, also auf alle umgerechnet 51 Jahre.

Ueber die Heredität finden wir nirgends Angaben.

In der Lokalisation sehen wir eine gewisse Bevorzugung des Gesichts und der unteren Extremitäten.

Der Ausgangspunkt des Melanocytoblastoms war bei den 31 Fällen Deckners 16mal Nävus, 4mal Trauma, 11mal unbestimmt, bei Mieschers 41 Fällen 21mal Nävus, 10mal melanotische Präcancerose, 10mal unbestimmt.

Daraus läßt sich ersehen, daß der Nävus eine erhebliche Rolle bei der Entstehung von Melanocytoblastomen spielt. Insofern ist er, und damit eines der Zeichen der Pigmentanomalie, gewiß ein locus minoris resistentiae.

Ueber die anderen Zeichen der Pigmentanomalie (Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht, die nicht mit Bräunung, sondern Hautrötung reagiert, Vitilogo, Epheliden, rotblondes oder rotes Haar; bei Trägern von Melanocytoblastomen bestehen keine Angaben.

Hier ist der Ort, etwas näher auf die Nävusfrage einzugehen.

Der Begriff des Nävus ist keineswegs ein einheitlicher.

Unna verstand unter Nävus: „Alle hereditär veranlagten oder embryonal angelegten, zu verschiedenen Zeiten des Lebens sichtbar werdenden und äußerst langsam sich

entwickelnden durch Form und Farbe der Oberfläche auffallenden umschriebenen Mißbildungen der Haut".

Für den pathologischen Anatomen gibt es das charakteristische Merkmal der Nävuszelle, um deren Herkunft der im Anfang unserer Arbeit erwähnte Streit herrscht. Der Kliniker wieder unterscheidet neben den Pigmentmälern, Gefäß-, Drüsen- und systematisierte Nävi.

Bei den Pigmentmälern, die uns hier vornehmlich interessieren, sind drei Gruppen zu unterscheiden: 1. Lentigines, 2. Nävi spili, 3. blaue Nävi.

Die Lentigines sind die einzige von den drei Gruppen der Pigmentmäler, die Nävuszellen enthält. Sie sind bis linsengroß, meist brauner Farbe. Ihre Oberfläche ist meist glatt. Etwas erhaben, von geradezu samtartiger Oberfläche stellen sie die sogenannten Schönheitsflecke dar.

Die Nävi spili sind milchkaffeefarbene oder graugelbe bis graubraune Flecke von mehr als Linsen- bis Markstückgröße, ja handtellergroß. Histologisch zeigt sich eine Pigmentvermehrung im Rete, keine Nävuszellen.

Die blauen Nävi sind blaue Flecken von Stecknadelkopf- bis höchstens Linsengröße. Histologisch handelt es sich um Ansammlungen von Pigmentzellen in den mittleren Teilen der Cutis. Der blaue Farbeneindruck beruht wohl darauf, daß dunkle Farben durch ein trübes Medium gesehen blau erscheinen. Histologisch gleichen Charakters ist der Mongolenfleck, eine bei Japanern sehr regelmäßig auftretende Pigmentierung über dem Kreuzbein, die noch in der Kindheit zu verschwinden pflegt.

Die Epheliden schließlich, die ja auch eine Pigmentanomalie der Haut darstellen, unterscheiden sich von den Nävi dadurch, daß sie unter deutlicher Abhängigkeit von dem Einfluß des Lichtes stehen, nie angeboren auftreten, und in hohem Maße erblich sind, was man von den Nävi nicht ganz so sicher behaupten kann.

Als Ausgangspunkt der Melanocytoblastome spielen die Lentigines die Hauptrolle. Das erste Zeichen der malignen Entartung pflegt eine verstärkte Pigmentierung zu sein. Bald stellt sich dann das schon von Virchow als charakteristisch bezeichnete Brennen und Jucken ein. Ein sehr übles Zeichen ist es, wenn sich um den Nävus ein pigmentierter oder entzündlich geröteter Hof bildet.

Als Ursache der malignen Entwicklung spielt das Trauma sicherlich eine Rolle. So hören wir immer wieder von Melanocytoblastomen, die aus einem Nävus nach offenbar unvollständiger Exstirpation oder chemischer Behandlung entstanden. Auch von Rasierverletzungen im Gesicht, Scheuern der Kleidung, Druck des Hutes, Kratzverletzung, Verbrennung, von mechanischen Trauma aller Art als auslösendem Reiz wird immer wieder berichtet.

Doch auch eine allgemeine Resistenzverminderung dürfte möglicherweise auslösend wirken. Virchow führt einen Fall an, bei dem im Anschluß an Pocken ein Melanocytoblastom entstand. Nevpeu berichtet von einem Fall, bei dem sich im Zusammenhang mit der Aushungerung bei der Belagerung von Paris ein Melanocytoblastom entwickelte.

Bei der Aufzählung von Miescher lasen wir von einer melanotischen Präcancerose. Dieser Begriff ist nicht sehr bekannt. Er wurde eingehend 1912 von Dubreuilh charakterisiert.

Es handelt sich dabei um eine Kombination von Atrophie, Hyperplasie, cellulärer Dysplasie und chronischer Entzündung. Bei der melanotischen Präcancerose sehen wir, öfter im Gefolge eines Traumas, einen braunen Fleck entstehen, dessen Farbe nie homogen ist, der sogar pigmentarme Stellen zeigt, dessen Form und Kontur variabel ist. Die Hautoberfläche ist anfangs unverändert.

Vom Nävus unterscheidet sich die melanotische Präcancerose durch ihre Größe, Veränderlichkeit (Wachstum wie Rückbildung), die häufig herdförmige Gruppierung mehrerer Flecke, im histologischen Bilde durch die Zeichen der chronischen Entzündung und Atrophie und die außerordentliche Disposition zur Melanombildung.

Es wird auch von Fällen berichtet, bei denen ohne Vorhandensein eines Nävus nach einem Trauma ein Melanocytoblastom entstand.

So berichtet Lutz von einer Frau, bei der nach einem Stoß gegen die rechte Stirnseite ein Melanocytoblastom entstand. Marty schreibt von einem Fall, bei dem sich aus einer Fleischwunde am rechten Oberschenkel ein Melanocytoblastom entwickelte.

Wir können am Schluß dieser Arbeit drei weitere Fälle dieser Art, welche die gemeinsame Eigenschaft haben, vom Nagelbett auszugehen, mitteilen.

Ohne Zweifel sind Auge und Haut die Hauptlokalisationen von Melanocytoblastomen. Und wenn von einem scheinbaren primären Melanom eines anderen Organs die Rede ist, soll man immer sehr skeptisch sein und genau nachforschen, ob es sich nicht doch etwa um die Metastase eines Melanoms von Auge oder Haut handelt.

1937 ist von Lence (Zagreb) eine Arbeit erschienen, in der er unter Zufügung eigener Fälle, die in der Literatur bekannten Fälle von seltener primärer Lokalisation von Melanocytoblastomen zusammenstellt.

Er führt auf an primärer Lokalisation im Rectum 63, Vulva 52, Hirnhaut 44, Mundhöhle 39, Nase 8, Leber 7 und Gallenwege 3, Oesophagus 4, Urethra 3, Gehörgang 3, Ureter 1, Epidydimis 1, fragliche: Ovar 9 (Teratome?), Uterus 7, Nebenniere 3.

Lubarsch sagt: Melanocytoblastome können entstehen:
1. dort, wo normalerweise Melanoblasten vorkommen,
2. oder durch Entwicklungsstörung hingelangt sind,
3. vielleicht auch dort, wo Zellen durch abnorme Stoffwechselvorgänge die pigmentbildende Eigenschaft erlangt haben.

Borst nimmt an, daß die nötigen Pigmentzellen durch die ektodermalen Besätze der peripheren Nerven an die seltenen Lokalisationsorte gelangt sind.

Das Melanocytoblastom metastasiert auf dem Blut- und Lymphwege. So kommt es, daß zuweilen schon Fernmetastasen bestehen, wenn den regionären Drüsen noch garnichts anzusehen ist. Die Melanocytoblastome metastasieren in Lymphdrüsen, Haut und alle Organe. Der Pigmentgehalt der Metastasen weicht oft stark von dem ihres Ausgangsortes ab, im positiven wie im negativen Sinne.

Ist die Metastasierung weit genug fortgeschritten, so kommt es, neben der allgemeinen Kachexie wie wir sie bei bösartigen Geschwülsten zu beobachten pflegen, zu dem sehr auffälligen Symptom der Melanose. Infolge der gewaltigen Ueberschwemmung des Körpers mit Pigment aus den insuffizient gewordenen Tumorzellen, beginnen die Zellen des reticuloendothelialen Systems, mit ihnen die

Monocyten, die Bindegewebszellen aller Organe und Hautzellen ihre Sammeltätigkeit.

Bei manchen Patienten finden wir das Symptom der Melanurie. Der klar gelassene Harn dunkelt beim Stehen nach. Durch Oxydationsmittel wie Eisenchlorid wird in dem mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten Harn diese Nachdunklung sehr beschleunigt, bzw. erst hervorgerufen. Die Thormälensche Probe (einige Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung + starke Natronlauge + konz. Essigsäure) ergibt eine Blaufärbung.

Dieses Symptom ist keineswegs obligat und häufig erst sub finem positiv.

Thannhauser konnte im Harn von Melanomkranken eine Homoprotocatechusäure nachweisen, die er als Vorstufe des Melanin, die in den pigmentbildenden Zellen gebildet wird, ansieht.

Eingreifen bei Vorliegen eines Nävus ist erst indiziert, wenn dieser die weiter oben angeführten Zeichen der malignen Entartung aufweist oder dauernd Traumen ausgesetzt ist.

Die Methoden sind zahlreich. Zu verwerfen sind chemische und thermokaustische Methoden. Sie setzen in beunruhigender Weise Reize, ohne die Forderung einer absoluten Entfernung des irritierten Gewebes zu erfüllen. Bei der Excision ist entscheidend, daß die alte Forderung nach Exstirpation weit im Gesunden erfüllt wird.

Bélot hat die Elektrolyse weitgehend erprobt. Sein erstes Ziel ist, einen Schutzwall von koaguliertem Gewebe zu setzen. Auch die Elektrokoagulation wird angewandt. Die Strahlentherapie (Quarzlampe, Röntgen- und Radiumstrahlen) hat wenig Freunde gefunden.

Interessant ist, daß Beck in einem Fall von Nävus verrucosus pigmentosus universalis mit Thyreoidingaben einen erheblichen Rückgang, wenn auch nicht dauerndes Schwinden erzielte.

An Behandlungsmethoden des Melanocytoblastoms stehen zur Verfügung: Excision mit dem Messer, Elektrokoagulation und Bestrahlung mit Röntgen oder Radium.

Beachtenswert ist, daß Hintze seine überaus guten Er-

gebnisse bei Verzicht auf eine einseitige Therapie erzielte. Er berichtet von 32 kontrollierten Fällen, von denen 15 5 bis 13 Jahre leben. Davon wurden 4 nur durch zum Teil allerdings verstümmelnde Operation, 6 durch Exstirpation und Bestrahlung, 5 nur mit Bestrahlung geheilt.

Auch Scharnagel vom Radiumhemmet in Stockholm setzt sich für den Verzicht auf eine einseitige Methode ein.

Von 70 Fällen wurden behandelt: 4 nur mit Elektrochirurgie, 45 mit Elektrochirurgie + Bestrahlung, 21 völlig inoperable Fälle wurden nur mit Bestrahlung behandelt. Es ergaben sich Fünfjahreserfolge von 56 Fällen 34 %, Zehnjahreserfolge von 18 Fällen 33 %.

Die Statistiken über die Ergebnisse der Excision sind nicht sehr erfreulich. Die Zahl der Zweijahresheilungen schwankt zwischen 30 und 40 %. Mehr als fünf Jahre wurden kaum mehr als 10 % geheilt.

Sehr schlecht sind die Ergebnisse von Broders. Von 36 mit Excision behandelten Fällen starben 63 % im ersten Jahr, die durchschnittliche Lebensdauer aller Fälle betrug 11 Monate und 3 Tage.

Die elektrochirurgische Behandlung ist von Ravaud-Ferrand und Miescher-Schürch in dem Vordergrund gestellt worden. Sie hat den Vorzug, daß der Tumor mit einem Mal zerstört wird und die Blut- und Lymphbahnen, auf denen Tumorzellen verschleppt werden könnten, nicht eröffnet werden. Außerdem kann zur Sicherung noch ein Gürtel von Koagulationsnekrose um den Tumor gelegt werden. Ravaud-Ferrand haben 30 Fälle elektrochirurgisch behandelt. Davon sind 22 recidivfrei am Leben. Allerdings sind die Beobachtungszeiten sehr kurz. Erst 2 haben die Zweijahresgrenze überschritten. Miescher berichtet von 11 Fällen, von denen 10 recidivfrei am Leben sind. Auch hier ist die Beobachtungszeit noch kurz. Erst 3 haben die Zweijahresgrenze erreicht. Wenn wir von den katastrophalen Ergebnissen Amadons hören, müssen wir schon an Mängel der Technik denken. Amadon hatte 27 Patienten elektrochirurgisch behandelt, von denen sämtliche in einer Zeit von weniger als einem Jahr an allgemeiner Melanose starben.

Bisher wurden die melanotischen Tumoren allgemein als nicht sehr einheitlich in ihrer Reaktion auf die Be-

strahlung angesehen. Miescher weist darauf hin, daß besonders in den Metastasen kariokynetisch inaktive und darum wenig strahlenempfindliche Zellen zu finden seien. Holfelder hat in einfacher Ablehnung der elektrochirurgischen Methode auf Grund eigener Erfahrung, ohne Angabe näherer Daten und besonders hoher Wertung der Broderschen Ergebnisse bei der Beurteilung der Excision mit dem Messer, die Röntgenbestrahlung als die Methode der Wahl hingestellt. Er führt 18 Fälle an, von denen 14 bereits erfolglos operiert waren, bei denen er mit Röntgenbestrahlung im ersten Jahr 40 % Todesfälle und bei dem Rest, am Zeitpunkt der Veröffentlichung die im Vergleich zu den Brodersschen Zahlen allerdings erfreuliche bisherige durchschnittliche Lebensdauer von 2 Jahren erzielte.

Evans hatte mit einzeitiger massiver Bestrahlung bei 21 Patienten durchgehend Erfolg. Die Behandlung lag bei Herausgabe der Statistik 2 bis 5 Jahre zurück.

Chaoul und Greineder haben 1936 eine Statistik von 14 mit der Nahbestrahlungsmethode behandelten Fällen veröffentlicht. Von den 14 Patienten ist nur einer nach 2 Jahren an einer Gehirnmetastase gestorben. Bei einem besteht ein Recidiv. Die Beobachtungsdauer ist auch hier recht kurz, 5 Monate bis 4 Jahre 1 Monat.

Die Nahbestrahlung erfüllt zwei für die Behandlung maligner Tumoren wichtige Forderungen: Sie gestattet Schonung des umgebenden Gewebes und Anwendung einer möglichst hohen Strahlenmenge. Die Abgrenzung nach der Seite geschieht durch die Anwendung kleiner Bestrahlungsfelder von 10 25 qcm. Zur Tiefenbegrenzung erzeugt man einen steilen Energieabfall, indem man den Focushautabstand herabsetzt und niedrige Spannungen anwendet. Bei unmittelbar zugängigen Tumoren wählt man einen Focus-Hautabstand von 5 cm, 60 kv und 0,2 Cu-Filterung. Bei tieferliegenden oder nicht unmittelbar zugängigen Tumoren wählt man 10 cm Focus-Hautabstand, 165 kv. 0,5 Cu und 0,5 Al-Filterung. Man sucht eine möglichst hohe Strahlendosis bei hohem Minutenzufluß zu erzielen: 100 pro Minute. Täglich 500—600 r, Gesamtdosis bei Haut- und Lippen ca. 5000 –7000 r, Melanome 12000—15000. Mehrwöchige Pause nach 10 000 r.

Zu bemerken ist, daß man heute zunehmend auf eine Probeexcision zur Sicherung der Diagnose verzichtet, aus der berechtigten Furcht damit einen Reiz zu noch schlimmerem Verlauf zu setzen.

Interessant sind die Beobachtungen Boraks, der auch in Fällen, bei denen dies vorher nicht der Fall war nach Röntgenbestrahlung die Proben mit Eisenchlorid und nach Thormählen positiv werden sah.

Darier und Cottenot machten die Mitteilung von einem spontanen Rückgang von Melanommetastasen nach Exstirpation des Primärtumors. Eine Beobachtung, die einen nicht mehr so sehr verwundert, wenn man auch von Carcinomen hört, bei denen nach Entfernung des Primärherdes Metastasen zurückgingen.

Hugel hat den Vorschlag gemacht, in jedem Fall von Melanocytoblastom zusätzlich die Milz zu bestrahlen, weil er dort den zentralen Durchgangsort vor der allgemeinen Metastasierung annimmt.

Zum Schluß möchte ich über 3 Fälle von primärem Melanocytoblastom nach Trauma berichten, deren Kenntnis ich der freundlichen Unterstützung von Professor Auler verdanke.

Sie haben die Gemeinsamkeit, ohne Vorliegen eines Nävus nach einem Trauma an einem Nagelbett entstanden zu sein.

Fall 1.

Melanocytoblastom des Nagelbetts nach Quetschung des Mittelfingers der rechten Hand:

Der Mühlenarbeiter H. K., geboren am 7. 12. 1868, erlitt März oder April 1932 eine Quetschung des Mittelfingers der rechten Hand. Der Finger war infolge eines Nagelrisses bereits entzündet.

Sommer 1932 begab er sich zum ersten Mal in ärztliche Behandlung. Dr. R. stellte am Nagelgrund eitrige Granulationen fest. Unter dem Nagel trat auf Druck etwas Eiter hervor. Er entfernte einen Teil des Nagels und behandelte zuerst mit feuchten, dann mit Salbenverbänden. Erst schritt die Heilung gut voran. Nachdem sich K. aber am kranken Finger gestoßen hatte, trat Verschlimmerung ein.

Am 2. 12. 32 wurde im Krankenhaus Bethesda in Duisburg ein Granulom des Nagelbetts des rechten Mittelfingers festgestellt. Der Finger wurde darauf im Mittelgelenk abgesetzt.

Das Präparat wurde im Pathologischen Institut Rostock untersucht

und ergab eine scharf abgesetzte Geschwulst vom Typ des Melanosarkoms.

Am 31. 5. 33 wurde K. wegen Rezidivs und Metastasen in der Achselhöhle wieder aufgenommen. Die Geschwülste wurden entfernt.

Am 15. 2. 34 ist K. an den Folgen der allgemeinen Metastasierung gestorben.

Fall 2:

Melanocytoblastom des Nagelbetts nach Quetschung der linken Großzehe.

Der Landwirt F. R. (Geburtsdatum fehlt) wurde am 15. 7. 1929 beim Anspannen von einem Pferd auf den linken Fuß getreten. Ein Arzt wurde erst am 24. 7. 29 zu Rate gezogen. Dieser fand einen Bluterguß unter dem rechten Großzehennagel und eine Lockerung des Nagels. Am 31. 7. 29 wurde der Nagel entfernt. Es trat darauf jedoch keine Besserung ein. Anfang Oktober 1929 suchte R. einen Facharzt auf, der eine Operation für notwendig hielt, weshalb ist nicht angegeben.

Am 17. 12. 29 wurde die linke Großzehe entfernt und die Leistendrüsen der linken Seite ausgeräumt. Die histologische Untersuchung des pathologischen Instituts Leipzig ergab ein malignes Melanom, ausgehend vom Nagelbett. In der Leistendrüse ist eine eben beginnende Metastase nachzuweisen. Es kam bald zum Rezidiv. Am 15. 6. 30 ist R. an den Folgen der allgemeinen Metastasierung gestorben.

Fall 3:

Melanocytoblastom des Nagelbetts nach Quetschung des linken Daumens:

Anna D., geboren 7. 4. 86, erlitt Anfang Dezember 1928 eine Quetschung des linken Daumens, dadurch, daß ihr eine gefüllte Konservenbüchse auf den Daumen fiel.

Am 17. 12. 28. suchte sie die Ambulanz der I. G. Farbwerke auf. Dort wurde die Diagnose Fingerquetschung gestellt und der Daumen 3 Wochen lang behandelt. Der Nagel löste sich. Einige Zeit später fing der Finger unter dem nachwachsenden Nagel an zu nässen.

Am 4. 1. 30 mußte sie wegen Eiterung am Daumen den Arzt aufsuchen. Nach 14-tägiger Behandlung bestand nur noch eine geringe Sekretion.

Ein Jahr später, am 3. 12. 30 suchte sie wieder einen Arzt auf und gab an, daß die Wunde nie ganz verheilt sei. Im Anschluß an die nochmalige Entfernung eines Nagelrestes sei eine Fleischgeschwulst entstanden. Der Arzt stellte eine pflaumengroße, an der Oberfläche leicht blutende, zum Teil jauchig zerfallende Geschwulst fest. Es wurde eine Probeexzision gemacht. Die histologische Diagnose gestaltete sich sehr schwierig, der Pathologe entschied sich für unspezifisches Granulom und bat, die Patientin weiter zu beobachten.

Am 7. 12. 30 wurde der Daumen wegen Tumorverdachts amputiert. Die nochmalige histologische Untersuchung ergab die Diagnose Melanocytoblastom.

Am 18. 2.. 32 wurden Metastasen in Achsel- und Cubitaldrüsen festgestellt. Diese wurden zunächst mit Röntgenstrahlen behandelt.

Am 29. 5. 33 wird eine operative Entfernung der erkrankten Drüsen vorgenommen. Glatter Heilungsverlauf.

Am 29. 3. 34 Tod an allgemeiner Metastasierung.

Die Analyse unserer 3 Fälle ergibt:

Alter: 42, 64 Jahre, einmal unbekannt.

Geschlecht: Zweimal männlich, einmal weiblich.

Lokalisation: Daumen, Großzehe, Mittelfinger.

Ueber den hereditären und konstitutionellen Faktor keine Angaben.

Was den Verlauf anlangt, so führten sie alle drei zum Tode an allgemeiner Metastasierung, 11 Monate, 1 Jahr und 10 Monate, 6 Jahr und 3 Monate nach dem Trauma.

Die Behandlung war stets operativ.

Ueber Fälle von subungualem Melanom ist in der Literatur der letzten 15 Jahre häufiger berichtet worden, so von: Adair-Pack-Nicholson, Chauvenet-Dubreuilh, Dickson-Jarman, Hertzler, Jones, Matras, Quensel, Schopper, Specht, Womack.

Subunguale Melanome sind nicht häufig. Adair-Nicholson-Pack zählten am Memorial-Hospital unter 280 Melanom-Patienten 34 Melanome am Fuß, davon nur 2 subunguale.

Bei den subungualen Melanomen ist streng zu unterscheiden, zwischen den Fällen, bei denen ein Nävus unter dem Nagel bestand, und denen, die nach einem Trauma ohne Vorliegen dieses locus minoris resistentiae entstanden.

Ueber Fälle letzterer Art, zu denen ja auch unsere gehören, ist in den letzten Jahren in Deutschland ausführlicher von Schopper und Specht-Quensel geschrieben worden.

Schopper berichtet von einem 43-jährigen Arbeiter, der im Mai 1927 seinen rechten Daumen verletzte. Der Nagel wurde in seiner ganzen Länge aufgespalten. Der Mann beachtete die Verletzung in der Folgezeit nicht besonders und arbeitete weiter.. Herbst 1927 fand ein Arzt eine Längsspaltung des Nagels, in der Spalte eine erhabene Leiste, die von einer dünnen Hornschicht überzogen war.

Juli 1928 war der nagelfreie Streifen breiter, die Empfindlichkeit des Nagelbetts größer, es bestand stärkere Schorfbildung auf etwas nässendem Grund. Dezember 1928 fing der Nagel erneut an zu nässen und es traten noch Veränderungen von mehr wucherndem Charakter

hinzu. Der Arzt hatte Verdacht auf Tbc., oder bösartige Geschwulst und schickte den Patienten in die Klinik. Bei einer Rötgenaufnahme zeigten sich keine Veränderungen am Knochen, die Wucherungen wurden als Mycosis fungoides angesehen und mit stark ätzenden Mitteln behandelt.

Aber die Wucherungen wurden immer größer und im September 1929 entstand Verdacht auf maligne Geschwulst. Probeexcision ergab: Maligne z. T. pigmentierte Geschwulst. Das Daumenglied wurde abgesetzt. Glatter Heilverlauf. November 1929 Auftreten neuer Wucherungen am Amputationsstumpf, die auf Behandlung zurückgingen. Zur gleichen Zeit entwickelten sich schmerzhafte Metastasen in der Achselhöhle. Am 22. 8. 30 wurde der Patient mit Lungenmetastasen wieder in die Klinik eingeliefert.

Um den immer wieder gleichartigen Verlauf zu demonstrieren, seien noch kurz die Fälle von Specht-Quensel und T. Banford Jones angeführt:

Specht-Quensel: Ein 43-jähriger Bierkutscher stieß sich August 1924 einen Splitter unter den rechten Daumen. Wegen Infektion wurde der Nagel sachgemäß vom Arzt entfernt. Der Nagel regeneriert nur mangelhaft, stieß sich immer wieder ab. Nach einem $^3/_4$ Jahr bildete sich an seiner Stelle ein kleiner Granulationspfropfen, der leicht blutete und jeder Behandlung trotzte. Der Mann arbeitete immer weiter da die Veränderungen nicht wesentlich schmerzten. Nach $1^1/_4$ Jahren traten spontan ziehende Schmerzen auf.

März 1926 war ein taubeneigroßer Tumor im Nagelbett entwickelt. Die mikroskopische Untersuchung ergab: Maligner melanotischer Tumor.

Am 17. 3. 26 Exarticulation der Endphalange in Lokalanaesthesie. Heilung p. p. Nachuntersuchung November 1926: kein Rezidiv und keine Metastase nachweisbar.

Hier bricht die Krankengeschichte ab.

T. B. Jones: 42-jährige Frau. Vor 6 Monaten Verletzung am Nagel des linken Daumens mit darauf folgender Infektion. Deswegen Abtragen des halben Nagels und Inzision. Keine Heilung. Es treten im Wundgebiet schwärzliche Stellen auf. Dann bilden sich Granulationen. Die Pigmentation schwindet. Nach einer Probeexzision, die melanotischen Tumor ergab, wird der Daumen bis zur Mitte des Grundgelenks abgesetzt. Wundheilung p. p. Nach $2^1/_2$ Monaten vergrößerte Axillar- und Supraclaviculardrüsen, die ausgeräumt werden. Nach weiteren 7 Monaten Schwellung der Cubitaldrüsen und neuer walnußgroßer Tumor in der Axilla. Nach der Amputation im Schultergelenk Auftreten melanotischer Knoten an mehreren Stellen des Körpers. Nach einem weiteren halben Jahr Exitus. Also Lebensdauer nach der Verletzung nicht ganz 2 Jahre.

2. Fall von Jones: 36-jähriger Mann. Vor 2 Jahren nach einem Trauma Verlust des Nagels der rechten großen Zehe. Es bildeten sich

Granulationen, die trotz häufigen Kauterisierens wuchsen. Es trat eine mandelgroße harte Drüse in der Leistenbeuge auf. An der Zehe bildete sich ein walnußgroßer, höckriger, derber, dunkelroter, reichlich vascularisierter und Flüssigkeit absondernder Tumor. Nach Exartikulation der Zehe und Excision der Drüse erfolgte prompte Heilung. Histologischer Befund: Melanosarkom.

8 Monate später Exitus an einer Gehirnmetastase.

Aus den eigenen 3 Fällen und den zitierten 4 Fällen, die alle eine erstaunliche Aehnlichkeit zeigen, läßt sich mit genügendem Fundament etwa folgendes allgemeine Krankheitsbild ableiten: Durch ein Trauma kommt es zur Schädigung eines Nagels. Die Heiltendenz ist sehr schlecht. Der Nagel regeneriert nie vollständig. Meist wird er dann chirurgisch entfernt. Es bilden sich Granulationen, die jeder Behandlung trotzen. Allmählich taucht der Verdacht auf maligne Entartung auf. Meist nach einer Probeexcision wird jetzt der Finger bzw. die Zehe abgesetzt.

Leider bestehen dann meist schon Metastasen, die oft in recht kurzer Zeit den tödlichen Ausgang herbeiführen.

Recht auffällig ist die Pigmentarmut des Primärtumors, während die Metastasen oft reichlich Pigment zeigen.

Auffällig ist gleichfalls, daß die Metastasen in den Achseldrüsen früher aufzutreten pflegen als in den Cubitaldrüsen.

Bei der häufigen Pigmentarmut des traumatischen subungualen Melanocytoblastoms, wie wir es nennen wollen, und seiner Seltenheit läßt sich nicht so leicht die Diagnose stellen. Der Verzicht auf die Probeexcision, so gerne man ihn sonst bei den Melanocytoblastomen übt, ist hier nicht so einfach. Die rechtzeitige Diagnose jedoch ist auch hier der erste Faktor der Therapie. Chauvenet-Dubreuilh haben die naheliegende Frage aufgeworfen, ob nicht einfach bei diesem Verdacht die Amputation vorgenommen werden soll, selbst auf die Gefahr hin, eine unnütze Verstümmelung zu verschulden. Sie weisen als einzigem Ausweg auf die Strahlentherapie hin, die, wie wir sahen, nach den großen Fortschritten der letzten Zeit, ja eine zunehmende Bedeutung in der Behandlung der Melanocytoblastome erlangt hat.

Nachdem wir im voraus die Therapie besprochen haben, möchten wir unsere Arbeit schließen mit einem ausführlichen Auszug aus den Erwägungen der hier so wichtigen differentialdiagnostischen Möglichkeiten, die Adair-Pack-Nicholson zusammengestellt haben:

1. Panaritium. Akuter Beginn, starke Empfindlichkeit, Röte, Schmerz, Eiterung, schnelle Entwicklung sind hier die unterscheidenden Merkmale.

2. Pyogenes Granulom. Das einfache papilläre Granulom ist häufig in der Nachbarschaft des Nagelfalz. Es wächst rasch und erscheint wieder nach chirurgischer Abtragung. Aber es verschwindet wie durch Zauber auf Röntgen- und Radiumbestrahlung. Seine Strahlenempfindlichkeit, seine Entwicklung und sein Aussehen sind die differentialdiagnostischen Hauptmerkmale.

3. Onychomycosis nigrescens. Diese parasitäre Mycose befällt gleichzeitig Nagel und Nagelbett. Da dieser Pilz dauernd ein schwarzes Pigment produziert, ließe er sich mit einem stark pigmentierten Melanom verwechseln (wobei wir uns erinnern, daß diese starke Pigmentierung selten ist). Aber die mikroskopische Untersuchung eines Nagelstückchens, aufgelöst in Pottasche, zeigt den Pilz in einer gewissen Zahl von Fällen. Das subunguale Melanom ergreift nur einen Finger, während die Onychomycosis sich meist an mehreren Nägeln derselben Hand oder desselben Fußes findet.

4. Subunguales Hämatom. Ein melanotischer Fleck, schwarz oder braun, unter einem Nagel ähnelt sehr einem älteren Hämatom nach einem Schlag. In solchem Fall ist die Differentialdiagnose wichtig, denn die subungualen Hämatome sind häufig und das Trauma kann zur Entwicklung eines Melanocytoblastoms führen. — Die Erinnerung an ein Trauma, die bekannte Farbänderung des Hämatoms, der weitere Verlauf werden die Diagnose entscheiden.

5. Syphilitischer Primäraffekt. Die Vorgeschichte der Affektion, gewöhnlich bei Aerzten beobachtet, die Lokalisation in der Nagelfalz, die Schnelligkeit des Wachstums, die Gegenwart von Spirochäten sind charakteristische Merkmale.

6. Gangrän. Eine sorgfältige Allgemeinuntersuchung

klärt die Diagnose. Man findet Zeichen für Diabetes oder Arteriosklerose. Die Vorzeichen: Einschlafen des Beines, Ameisenlaufen, Paraesthesien runden das klinische Bild.

7. Dupruyten'sche Exostose. Sie ist leicht auf dem Röntgenbild zu erkennen.

8. Subunguales Fibrom. Diese benigne, nicht metastasierende Affektion ist leicht zu erkennen. In manchen Fällen handelt es sich um ein Neurofibrom, in anderen um eine Reaktion um einen Fremdkörper wie Splitter oder Dorn.

9. Subunguales Angiosarcom. Dieser Tumor ist selten. Er wächst langsam, ist rot, gefäßreich, nicht pigmentiert und weich.

10. Glomus-Geschwülste. Pierre Masson hat 1924 drei Fälle von kleinen bläulichen subungualen Tumoren beschrieben. Diese Tumoren rufen lebhafte Schmerzen hervor. Masson hat nachgewiesen, daß diese Tumoren ausgehen von Zellen aus der Nachbarschaft der arteriovenösen Anastomosen und daß Nervenfasern die Gefäße des Tumors umhüllen. Er hat den Tumoren den Namen: „tumeurs du glomus neuro-myo-arteriel" gegeben. Sie ähneln histologisch gewissen Angiosarcomen. Diese Tumoren sind gutartig. Sie zeigen ein langsames Wachstum neben ihrer ausgeprägten Schmerzhaftigkeit.

11. Subunguales Epitheliom. Diese Geschwulst wächst langsamer, ulceriert schneller und blutet weniger als die Melanome der gleichen Lokalisation. Das subunguale Epitheliom ist zuweilen nur eins der zahlreichen Epitheliome einer Person und man findet sie häufig vergesellschaftet mit Krankheiten wie der präcancerösen Keratodermie von Bacon oder der Carcinosis cutis multiformis von Darier.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Auler für die Ueberlassung des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit zu danken.

Literatur.

Adam-Auler- Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Krebskrankheiten. 1937, Hirzel, Leipzig.

Adair, Pack und Nicholson: Mélanomes sous-unguéaux et leur diagnostic différenciel. Bull. Assoc. franc. étude Canc. 19, 549, 1930.

Adler: Ueber melanotische Pigmente. Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med, 34, 1924.

Amadon: Surg. etc. 56, 943, 1933.

Auler: Klinische Betrachtungen über die Frage der neoplastischen Dia·Diathese. Z. f. Krebsf. Bd. 21, 1924.

Nebenniere und Geschwulstwachstum. Z. f. Krebsf. Bd. 22, 1925.

Ueber die zusätzliche Behandlung Krebskranker. Strahlentherapie 58.

Rasse und bösartige Gewächse in Rasse u. Krankheit, herausg. von Joh. Schottky Lehmann, München 1937.

Bauer, J. T.: Mali Malignant mel. tumors in the negro. Proc. path. Soc. Phil. 29, 40, 1927.

Beck: Mschrft. f. Derm. 32, 433, 1901..

Bélot et Nahan: Bull. Assoc. franc. Etude Canc. 14. Nr. 3. 1925.

Bishop: Amerc. J. Canc. 16, 522, 1932.

Bloch: Das Pigment. Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 1. 1927, Julius Springer Berlin.

Borak: Melaninausscheidung nach Rö-Bestrahlung v. Melanosarcomen. Klin. Wchschr. 5. 1926.

Bornstein: Einfluß des Arsens auf Oxydationsprozesse. A. f. D. 1921.

Borst: Allg. Pathologie der mal. Geschwülste in Zweifel-Payr: Klinik der bösartigen Geschwülste, Hirzel, Leipzig 1924..

Echte Geschwülste in Aschoff Path. Anat. 8. A. 1936.

Brahn-Schmidtmann: Virchows Archiv 227.

Caspar: Geschwülste der Tiere. Lubarsch-Ostertag. Ergebn. Jg. 1896.

Chaoul: Röntgennahbestrahlung. Strahlentherapie 58. Bd. 1936.

Chaoul-Greineder: Behandlung des malignen Melanoms mit Rö.-Nahbestrahlung. Strahlentherapie 56. Bd. 1936.

Chauvenet-Dubreuilh: Bull. Soc. nat. Chir. 53 (4) 1927.

Cooke, H.: South. med. J. 21 Nr. 2, 117 1928.

Cottenot: Bull. Soc. franc. Derm.. 1927, Sitzung 10. 11. 1927.

Darier: Bull. Soc. franc. Derm. 32, 1925.

Deckner: Bruns Beiträge 154, 1931.

Dickson-Jarman: Ann. Surg. 95, 470, 1932.

Dittrich: Zbl. Chir. 1921.

Dubreuilh: Ann. de Dermat. 1912, H. 3 u. 4.

Ehrmann: Das mel. Pigment und die pigmentbildende Zelle. Bibl. med. Abt. D. 2. 1896.

Engel: Ueber den Einfluß von Hypophysenvorderlappenhormon und Epiphysenhormon auf das Wachstum von Impftumoren. Z. f. Krebsf. 41. 1935.
Evans-Leucutta: Americ. Journ. Röntgenol. 26. 1931.
Farrell: Cutaneous Melanomas Arch. of Dermat. 26. 1932.
Fellner: Arch. Gyn. 124. 74.
Ferguson: Endocrinology 1935. 19. 409.
Fischl: Derm. Zeitschr. 1923.
Fodor, Erös, Kunos: Z. f. Krebsf. 38. 1933.
Gleave, Humphry: Prognosis in mal. melanomas. Lancet 1929. 2. 658.
Heckscher: Anthr. Beitr. zur Nävusfrage. Derm. Wchschr. 80. Nr. 17.
Heller: Zur Kenntnis der Fibrome und Sarcome des Nagelbetts. Diss. Leipzig 1901.
Hertzler: Melanoblastoma of the nailbed. Arch. of Dermat. (Nr. 6) 1922.
Herxheimer: Grundr. d. Path. Anat. 20. A. 32.
Hewer, T. E.: Melanom bei Farbigen. J. of Path. 41. 473—477, 1935.
Hintze: Heilung des Melanosarcoms durch Radium und Röntgenstrahlen. Zbl. f. Haut- u. Geschlecktskr. 33. 1930.
Hofbauer: Sexualhormon und Vorstufen des Carcinoms. Z. f. Gyn. 1935.
Hoff: Das vegetative Nervensystem u. d. inn. Sekretion im Lehrbuch d. Path. Physiologie, Fischer, Jena 1935.
Hoffner: Hegars Beitr. 1901, Bd. 4.
Holfelder: Röntgenpraxis 1, 14, 1929.
Hueck: Die path. Pigmentierung im Handbuch d. allg. Path. von Krehl-Marchand, Hirzel, Leipzig 1921.
Hugel: Milzbestrahlung bei Melanosarcom. Zbl. f. Chir. 1931, H. 17.
Jaeger: Virchows Archiv 198. 1909.
Jones: Melanoma of the nailbed. Ann. Surg. 80. 839. 1924.
Jores: Med. Klinik 1932 S. 2116 u. Endokrinologie 1933—37.
— Z. f. exp. Med. Bd. 97 u. 102.
Kaiserling: Naevi in Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1932.
Keye: Zbl. f. Allg. Path. u. Path. Anatomie 34. 1923,
Kissmeyer: Etude sur les naevis pigmentaires de la peau humaine. Paris A. Legrand. 1927.
Lence (Zagreb): Erg. d. allg. Path. 32. Jg. 1937.
Leser: Ueber ein die Krebskrankheit beim Menschen begleitendes noch wenig bekanntes Symptom. Münch. Med. Wschr. 1901.
Lubarsch: Med. Klinik. 15 Nr. 8. 1920.
Lutz: Schweiz. med. Wchschr. 51. Nr. 6 u. 52. Nr. 22,
Marty: Americ. Journ. phys. Ther. 5. 363. 1928.
Matras: Wiener klin. Wochschr. 1932.
Mayer, L.: Klin. Wschr. 7, Jg. Nr. 52.
Miescher-Schürch: Dtsch. Ztschr. f. Chir. 241. 633. 1933.
Miescher: Melanom. — Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrh. Bd. 12, 1933 Berlin.
Moncorps: A. f. D. 148. 1924.
Nevpen: zit. nach Treuherz.
Neu: Diagnose der Schwangerschaft in Döderleins Handbuch. Bergmann, München 1924.

Novak: Beziehungen zwischen Haut und weibl. Genitale. in Halban-Seitz 5, 3.
Pierson: Z. f. Krebsf. 41, 1935.
Quensel: Das primäre Melanocytoblastom des Nagelbetts und andere Tumoren des Nagelbetts. Diss. Leipzig 1927.
Raper: The Tyrosinase-Tyrosine Reaktion. Biochem. journ. Vol. 20, 1926.
Reiss-Druckrey-Hochwald: Ztschr. f. ges. exp. Med. 1933.
Ribbert: Geschwulstlehre, 2. Ausg. Bonn 1914.
Rix: Melanose der Kälber. Virchows Archiv 281, 1931.
Rodewald: Dtsch. Med. Woch. 1937, H. 33 u. 34.
Rokoch: Ueber die Affektionen des Nagelgliedes. Diss. Bonn 1889.
Rössle: Z. f. Krebsf. 1904.
Sauerbruch-Knake: Bedeutung von Sexualstörungen für die Entstehung von Geschwülsten. Z. f. Krebsf. 44.
Scharnagel: Acta radiolog. 14. 1933.
Scheuer: Hautkrankheiten sexuellen Ursprungs bei Frauen. Urban u. Schwarzenberg, Berlin und Wien. 1911.
Scholtz: Nävi in Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankh. Berlin 1932.
Schopper: Zbl. Path. 49. 1930.
v. Seemen: Elektrochirurgie 1933.
Seitz: Schwangerschaftstoxikosen und Dyskrasien in Halban-Seitz, Bd. 7, 1. Berlin-Wien 1924—29.
Sequeia and Vint: Brit. J. Derm. 46, 361—67, 1934.
Siemens: Arch. f. Derm. 147, H. 1.
Solger: Strahlentherapie 2. H. 1.
Specht: Ueber primäres subunguales Melanom. Dtsch. Z. Chir. 202, 1927.
Stockenius: Virchows Archiv 255. 1925.
Strong und Little: zit. nach Auler.
Sternberg: Lehrbuch der Path. Anatomie. 2. A. 1932.
Sugiura: Proc. soc. of exp. biol. 1934, 32. 375—378.
— Americ. Journ. of Cancer, July 1933.
Thannhauser-Weiss: Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 34, 1922,
Tiéche: Blaue Nävi. Diss. Bern 1906.
Treuherz: Z. f. Krebsf. 1924.
Tuczek: Beitr. z. path. Anat. und Path. 58. 1914.
Unna: Virchows Arch. 143.
Versari: Importanza dell acido ascorbico sulla melanogenesi. Giorn. ital. Dermat. 77, 1936.
Virchow: zit. nach Treuherz.
Weichardt: Z. f. exp. Med. 90, 1933.
Winkler: Die Sarcome. Erg. d. allg. Path. 23. 1930.
Womack: Arch. Surg. 15, Nr. 5, 1927.
Wurmbrand: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 107. S. 445.
Zondeck: Med. Klinik, 1932, S. 405, 849, 1293.

Lebenslauf.

Ich, Horst Weiger, wurde am 30. 9. 1911 in Berlin geboren. Ich bin der ältere der beiden Söhne des Mittelschullehrers Vinzenz Weiger und seiner Ehefrau Else geb. Grossmann. Von 1912 bis 1919 lebten wir in Bromberg. Nach einjährigem Zwischenaufenthalt in Merseburg kamen wir 1920 nach Berlin-Weißensee. Dort sind wir bis heute geblieben. Ich besuchte das Weißenseer Reform-Realgymnasium. Ostern 1930 bestand ich die Reifeprüfung. Seit dem Sommersemester 1930 studierte ich an der Universität Berlin Medizin. Am 11. August 1936 bestand ich dort die ärztliche Staatsprüfung. Das Praktische Jahr absolvierte ich am Rudolf-Virchow-Krankenhaus. Am 1. 9. 1937 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich als Volontärarzt am Pankower Städt. Krankenhaus tätig.